

REPUBLIC OF FRANCE

NATIONAL INSTITUTE
OF INDUSTRIAL PROPERTY

PARIS

(11) Publication No.: **2,233,626**
(to be used only for ordering
copies)

A1

**APPLICATION
FOR PATENT OF INVENTION**

(21) No. **74 19973**

(54) ARRANGEMENT FOR BIOLOGICAL ANALYSES, FOR EXAMPLE ON
BLOOD SERUM AND OTHER MATERIAL, COMPRISING CONTAINERS
AND MEANS FOR TAKING MULTIPLE SAMPLES AND ASSURING THE
UNIFORMITY OF SAMPLING

(51) International Classification (Int. Cl.²: G 01 N 33/16, 27/26, 31/08

(22) Date filed: June 10, 1974, at 3:50 p.m.

(33)(32)(31) Priority claimed: *Patent application filed in Italy on June 12, 1973,
No. 9,497 A/73 in the name of the applicant.*

(41) Date the application was laid open to public inspection: B.O.P.I. "Listes"
No. 2 of 1/10/1975

(71) Applicant: GASBARRO Luciano, residing in Italy

(72) Invention of:

(73) Proprietor: same as (71)

(74) Agent: Plasseraud Offices

In the current practice of biological analyses in hospitals and other establishments, a set-up permitting conducting several tests simultaneously is required more and more frequently, for different types of analyses such as those which involve electrophoresis or thin-layer chromatography, for example on biological liquids such as blood serum. To successfully conduct multiple and simultaneous analyses, it is necessary to obtain samples of roughly constant measure to be deposited on the support means designed to conduct the analysis. Processes known up until now have not given a very satisfactory result, or require time-consuming and thus costly operations.

According to the processes already known for creating arrangements for multiple and simultaneous analyses, multiple containers are used for the biological liquid samples to be examined, and instruments in the shape of a comb or the like are used, which permit simultaneously sampling from containers arranged side by side and suitably spaced, for depositing the samples on the support means designed to conduct the analysis. The invention concerns an improvement to arrangements of this type and provided for this purpose, which, by means of the invention, combines simplicity and thus low cost with the reliable satisfaction of requirements with regard to the precision and constancy of the measurements.

Essentially, the containers for the samples to be taken for the tests are produced on surfaces or pads bearing a porous layer capable of absorbing the liquid to be examined from classical capillary tubes used for the transfer, and also capable of uniformly distributing the liquid over the appropriate surface

circumscribed in a suitable manner, and also permitting a uniform sampling by means in the shape of a comb or similar shape that one rests on these pads on the surfaces that can retain the liquid.

In practice, in order to form several pads of porous layers, one can use continuous sheets having a porous layer, by creating a subdivision of this layer into separate pads having the desired surfaces and producing a desired spacing or step. The subdivision can be carried out in any appropriate manner. For example, one can proceed by removing parallel and evenly spaced strips of material, forming two groups of strips perpendicular to one another or rather several groups of criss-crossing strips, to outline zones having the desired surface which forms said porous layers of containers. As a variation, the subdivision can also be produced by neutralizing the porous layer along strips that outline the surfaces of such a layer, designed to form containers in the shape of a pad, it being understood that the neutralization is capable of preventing the propagation of the liquid into the [adjacent] porous layer; one can obtain this neutralization by an appropriate treatment inducing an impression by means of trimming, by the effect of heat or other treatment, depending on the nature of the porous layer.

The porous layer designed for the formation of pads may be made up of fibers distributed over a support and attached in an appropriate manner onto the latter; the fibers and the support must be inert with regard to the liquids to be absorbed and the analyses to be conducted on these liquids. The fibers can be synthetic fibers, and the layer can be made up, for example, of polyvinyl chloride

fibers deposited by flocking. The absorbent layer constituting a pad is capable of distributing the biological liquid received from the transfer capillary tube in a uniform manner onto the appropriate surface, and it is able to return, i.e., provide, constant quantities of the liquid to the instrument in the shape of a comb or the like, which is used and has an appropriate porosity on the transfer surface, which renders this surface capable of retaining liquids, in particular dense and viscous liquids, such as blood serum, for example.

The absorption surface of combs of this type may be treated mechanically or chemically, in order to produce microslots able to retain the liquid in a quantitatively constant manner. Arrangements of this type assure the sampling of constant quantities in pads of the type described, and prevent a displacement of the liquid retained, even in the case of inclination of the absorption surface, or other stresses.

The invention will be better understood by the detailed description of one of its modes of embodiment, taken by way of illustration and without limiting character, which will be described by means of the attached drawings in which:

Figure 1 is a perspective view of a support for sample containers and an instrument in the shape of a comb for taking up the samples;

Figures 2 and 3 show in partial section and, for purposes of illustration, greatly enlarged, two modes of embodiment of supports and containers, obtained from the same material;

Figure 4 is a local section along line IV-IV of Figure 2.

In these figures, reference 1 designates a flat support of any type whatever, onto which one can attach more or less oriented fibers that form a uniform layer able to absorb the liquid by capillary action and porosity; one can obtain a layer of this type with very short synthetic fibers deposited by flocking on the support that appropriately contains an adhesive. The support, adhesive and fibers must be inert or in any case inactive with regard to the substances with which they come into contact. The uniform absorbent layer can receive the liquid to be examined with a uniform surface distribution and it can provide the liquid in roughly constant quantities, depending on the characteristics of the sampling instrument, as well as the quantities of liquid received by said layer.

The layer of uniform fibers is divided into several surface containers formed by clearly delimited zones of the absorbent layer. This subdivision can be carried out, as is shown in Figure 2, by drawing longitudinal and transverse lines 3, to define surface zones 5, rectangular or simply square section, of the absorbent layer. The different zones are clearly separated from one another and therefore there is no transfer of liquid from one of these zones to another. The surface size of these zones can be obtained with precision by a mechanical operation of removing material along lines 3.

According to the variant shown in Figure 3, the subdivision between different zones 5A of the absorbent layer is obtained without removal of material, but by inducing an impression in zones 3A along strips similar to strips 3, with modification of the characteristics of the fiber layer to render this layer incapable of transmitting traces of liquid by wetting from one zone 5A to another. The

impression can be simply an impression made by pressing, possibly with heat, to obtain a melted or nearly melted state or a surface plastification which changes the characteristics of the fibrous material of the layer with regard to its behavior with liquid substances. The impression can also be performed by application of substances able to produce the above-described changes, for example by application of sizing or in another way.

The liquids to be examined are introduced into the containers formed by absorbent surfaces 5 or 5A or the like, by means of metering devices, for example, and in particular by absorption from capillary tubes which serve for sampling. The fluid material is distributed uniformly throughout the surface of zones 5 or 5A, by being absorbed by the layer of fibers or similar elements.

Sampling is performed by means of instruments that can advantageously (but not exclusively) be made to permit a simultaneous sampling in several containers 5 or 5A of the same row.

A sampling instrument can comprise a support in the form of plate 12 bearing, in the manner of a comb, several teeth 14, the end of each of these teeth having (see in particular Fig. 2 and 4) a part 14A of a certain thickness able to absorb the liquid. In practice, the terminal surface of tooth 14 has a certain porosity produced by a mechanical or chemical treatment (polishing or chemical scouring, for example) to obtain a certain receptivity on the part of said surface, designated by reference 14A in the figure. The receptivity must be characteristically such that it offers the desired possibility of sampling liquids such as blood serum or other similar liquids, in particular those of equivalent

density and viscosity. Teeth 14 are spaced or stepped and have dimensions such that one tooth corresponds to each of absorbent containers 5 of the same row. Advantageously, one of the containers of the row (in general a transverse row) has a smaller dimension, this container being, for example, container 5X, the last in the row, shown in Figure 1; in an analogous manner, the instrument in the shape of a comb 12 also has a smaller tooth 14X; thus, errors of inversion are prevented as much as possible, i.e., inverting comb-shaped instrument 12 and consequently exchanging the sample relative to what has been noted on a support zone 1 next to each row of containers, the annotations relating to the samples introduced into the absorbent containers such as containers 5, 5A. It goes without saying that one can provide any other means for recording data concerning the samples, by using appropriate marks or identifying the different containers with a system of coordinates or in another way.

As goes without saying, and as results from the preceding, the invention is not at all limited to those modes of application and embodiment that have been especially envisioned; it embraces, on the contrary, all variants.

CLAIMS

1. Arrangement for biological analyses, comprising multiple containers for biological liquid samples to be examined, and instruments in the shape of a comb or the like which permit simultaneously sampling from containers arranged side by side and suitably spaced, to transfer the samples onto supports designed to conduct the analysis, which arrangement is characterized in that the containers for the samples to be taken for testing are comprised of surfaces or pads having a porous layer and capable of absorbing the liquid to be examined from classical capillary tubes used for transfer, distributing this liquid in a uniform manner over the surface appropriately circumscribed in a suitable manner, and permitting a regular sampling by the comb-shaped or similarly-shaped means that one rests on corresponding surfaces of said pads, capable of retaining the liquid.
2. Arrangement according to claim 1, further characterized in that one forms several pads with porous layers from a continuous sheet comprising a porous layer, by making a subdivision of said layer into separate pads having the desired surfaces and a desired spacing or step configuration.
3. Arrangement according to claim 2, further characterized in that the subdivision is effected by removing parallelly spaced strips of material, thus forming two groups of strips perpendicular to each other or by producing several groups of criss-crossing strips to outline zones having the desired surface that form said porous layers of containers.

4. Arrangement according to claim 2, further characterized in that the subdivision is conducted by neutralizing the porous layer in zones that outline the surfaces of such a layer designed to form the containers in the form of a pad, said neutralization being capable of preventing the propagation of the liquid in the porous layer and being obtained by the creation of an impression by means of trimming , by action of heat or in another way.
5. Arrangement according to either one of claims 1 and 2, further characterized in that the porous layer designed for the formation of pads is made up of fibers distributed and fixed onto a support; the fibers can be synthetic fibers, and the layer can produced, for example, by flocking.
6. Arrangement according to claim 1, further characterized in that the contact surface of the comb-shaped means is porous in order to retain liquids, in particular dense and viscous liquids, such as blood serum .

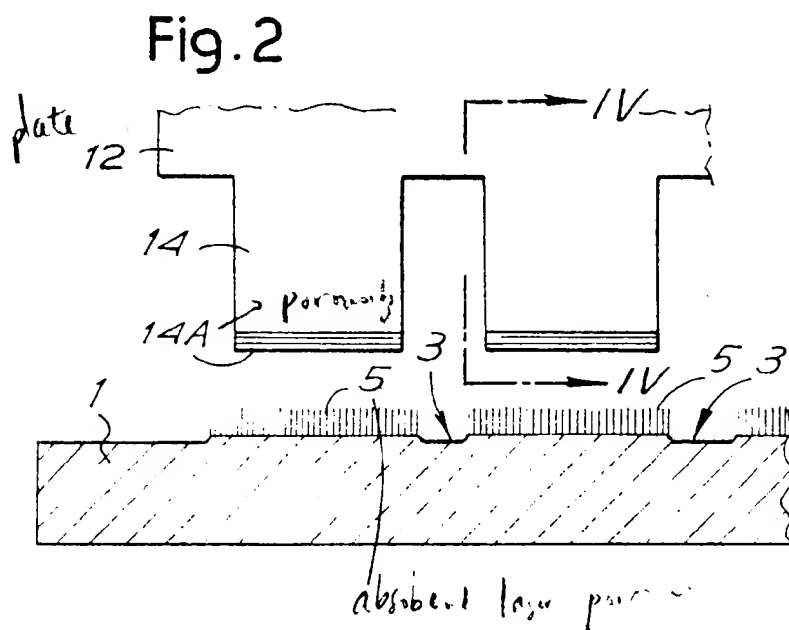
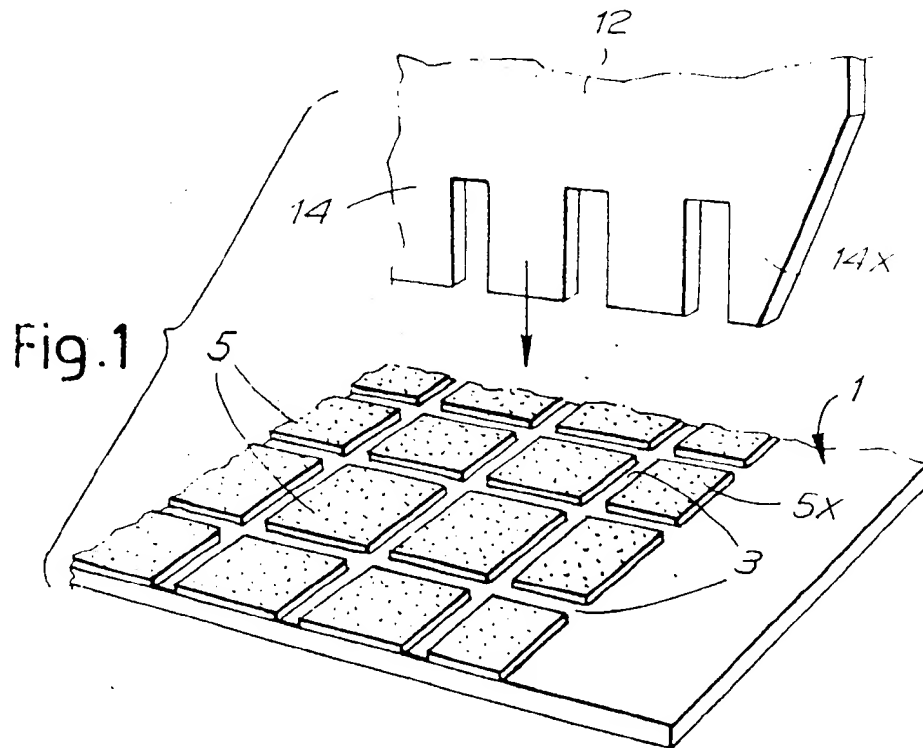


Fig. 4

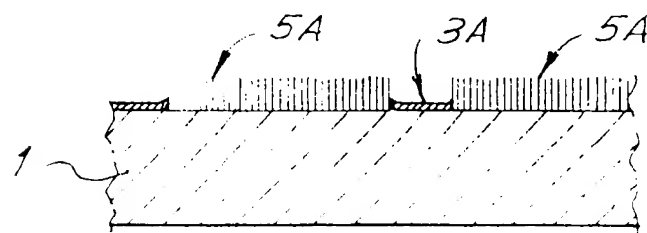
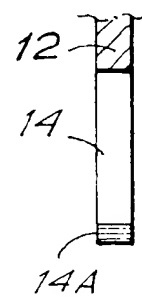


Fig. 3

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 233 626

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 74 19973

(54)

Agencement pour analyses biologiques, par exemple sur le sérum du sang et autres matières,
comportant des récipients et des moyens de prélèvement d'échantillons multiples et
assurant l'uniformité des prélèvements.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²). G. 01 N 33/16, 27/26, 31/08.

(22)

Date de dépôt 10 juin 1974, à 15 h 50 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Italie le 12 juin 1973, n. 9.497 A/73
au nom du demandeur.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande

B.O.P.I. — «Listes» n. 2 du 10-1-1975.

(71)

Déposant : GASBARRO Luciano, résidant en Italie.

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Plasseraud.

Dans la pratique courante des analyses biologiques dans les établissements hospitaliers et autres, il est de plus en plus fréquemment demandé un outillage permettant, pour différents types d'analyses comme celles qui impliquent un processus d'électrophorèse ou de chromatographie sur couche mince, de réaliser plusieurs examens simultanés, par exemple sur des liquides biologiques du type du sérum du sang. Pour réussir une analyse multiple et simultanée, il faut obtenir un prélèvement de charges sensiblement constantes à déposer sur des moyens de support destinés à effectuer l'analyse. Les procédés connus jusqu'à présent n'ont pas donné un résultat très satisfaisant, ou bien demandent des opérations longues et, par suite, coûteuses.

Selon les procédés déjà connus pour réaliser des agencements pour analyses multiples et simultanées, il est prévu d'utiliser des récipients multiples pour les échantillons de liquide biologique à examiner, et d'utiliser des instruments en forme de peigne ou analogues qui permettent de prélever simultanément, dans des récipients disposés côte à côte et convenablement espacés, des échantillons pour les déposer sur des moyens de support destinés à effectuer l'analyse. L'invention concerne un perfectionnement aux agencements de ce genre et prévus dans ce but, lesquels, grâce à l'invention, combinent la simplicité et par suite le faible prix avec la satisfaction certaine des exigences requises quant à la précision et à la constance des mesures.

Essentiellement, les récipients d'échantillons à prélever pour les examens sont réalisés sur des surfaces, ou coussinets, comportant une couche poreuse et capables d'absorber le liquide à examiner à partir des tubes capillaires classiques utilisés pour le transfert, et capables également de répartir uniformément le liquide sur la surface appropriée circonscrite de façon convenable et également de permettre un prélèvement régulier par des moyens en forme de peigne ou de forme analogue que l'on appuie sur ces coussinets par des surfaces propres à retenir le liquide.

En pratique, pour former plusieurs coussinets de couche poreuse, on peut utiliser des feuilles continues comportant une couche poreuse, en réalisant une subdivision de cette couche en coussinets séparés ayant les surfaces désirées et un espacement ou pas désiré. On peut effectuer la subdivision d'une façon ap-

propriée quelconque. Par exemple, on peut procéder en enlevant des bandes de matière parallèles et espacées, formant deux groupes de bandes perpendiculaires entre elles ou en tout cas plusieurs groupes de bandes se croisant, pour délimiter des zones
5 ayant la surface désirée qui forme lesdites couches poreuses des récipients. On peut également, en variante, effectuer la subdivision en neutralisant la couche poreuse le long de bandes qui délimitent les surfaces d'une telle couche, destinées à former les récipients en forme de coussinet, étant entendu que la neu-
10 tralisation est capable d'empêcher la propagation du liquide dans la couche poreuse ; on peut obtenir cette neutralisation par un traitement approprié provoquant une empreinte au moyen d'appréts, par action de la chaleur ou autrement, selon la nature de la couche poreuse.

15 La couche poreuse destinée à la formation des coussinets peut être constituée par des fibres réparties sur un support et fixées de façon appropriée sur celui-ci ; les fibres et le support devront être inertes vis-à-vis des liquides à absorber et des analyses à effectuer sur ces liquides. Les fibres peuvent
20 être des fibres synthétiques, et la couche pourrait être constituée par exemple par des fibres de chlorure de polyvinyle déposées par flocage. La couche absorbante constituant un coussinet est capable de répartir, de façon uniforme, dans la surface appropriée, le liquide biologique reçu du tube capillaire de
25 transfert, et elle est propre à restituer, c'est-à-dire à céder, des quantités constantes de liquide à l'instrument en forme de peigne ou analogue utilisé et présentant sur la surface de transport une porosité appropriée, qui rend cette surface capable de retenir des liquides, en particulier denses et visqueux, comme
30 l'est par exemple le sérum de sang.

On peut traiter mécaniquement ou chimiquement la surface d'absorption des peignes de ce genre, pour produire des microfentes propres à retenir le liquide de façon quantitativement constante. Des agencements de ce genre assurent le prélèvement
35 de quantités constantes dans les coussinets du type décrit, et évitent un déplacement du liquide retenu, même en cas d'inclinaison de la surface d'absorption, ou d'autres contraintes.

L'invention sera mieux comprise par la description détaillée d'un de ses modes de réalisation, pris à titre illustratif
40 et sans caractère limitatif, qui en sera faite à l'aide des

dessins annexés sur lesquels :

la figure 1 est une vue en perspective d'un support de récipients d'échantillons et d'un ustensile en forme de peigne pour prélever les échantillons ;

5 les figures 2 et 3 représentent en coupe partielle et, pour des raisons d'illustration, fortement agrandie, deux modes de réalisation de supports et de récipients, obtenus à partir d'un même matériel ;

la figure 4 est une coupe locale suivant la ligne IV-IV de
10 la figure 2.

Sur ces figures, la référence 1 désigne un support plat de type quelconque, sur lequel on peut fixer des fibres plus ou moins orientées qui forment une couche uniforme susceptible d'absorber le liquide par capillarité et porosité ; on peut ob-
15 tenir une couche de ce type avec des fibres synthétiques très courtes et disposées par flocage sur le support comportant de façon appropriée un adhésif. Le support, l'adhésif et les fibres doivent être inertes ou en tout cas inactifs vis-à-vis des substances avec lesquelles ils entrent en contact. La couche
20 uniforme absorbante est susceptible de recevoir le liquide à examiner avec une distribution superficielle uniforme et elle est susceptible de céder le liquide en quantités sensiblement constantes et dépendant des caractéristiques de l'instrument de prélèvement, ainsi que des quantités de liquide reçues par la-
25 dite couche.

On partage la couche de fibres uniforme en plusieurs récipients superficiels formés par des zones de la couche absorbante bien délimitée. On peut effectuer cette subdivision, comme le montre la figure 2, en traçant des lignes 3 longitudinales et
30 transversales, pour définir des zones 5 superficielles, rectangulaires ou simplement carrées, de couche absorbante. Les différentes zones sont bien entendu séparées l'une de l'autre et il n'y a donc pas de transfert de liquide d'une à l'autre de ces zones. On peut obtenir l'étendue superficielle de ces zones avec
35 précision par une opération mécanique d'enlèvement de matière le long des lignes 3.

Selon la variante représentée sur la figure 3, on obtient la subdivision entre différentes zones 5A de couche absorbante sans enlèvement de matière, mais en provoquant une empreinte
40 dans des zones 3A le long de bandes analogues aux bandes 3, avec

modification des caractéristiques de la couche de fibres pour rendre cette couche incapable de transmettre des traces de liquides par humidification d'une zone 5A à l'autre. L'empreinte peut être simplement une empreinte réalisée par pressage éventuellement à chaud, pour obtenir un état fondu ou proche de la fusion ou une plastification superficielle qui modifie les caractéristiques de la matière fibreuse de la couche en ce qui concerne son comportement vis-à-vis des substances liquides. L'empreinte peut également se faire avec application de substances propres à produire les modifications précitées, par exemple avec application d'apprêts ou autrement.

On introduit les liquides à examiner dans les récipients formés par les surfaces absorbantes 5 ou 5A ou analogues, à l'aide de moyens de dosage, par exemple et en particulier par absorption à partir des tubes capillaires qui servent au prélèvement. La matière fluide se répartit uniformément à la surface des zones 5 ou 5A, en étant absorbée par la couche de fibres ou d'éléments analogues.

On effectue le prélèvement à l'aide d'instruments qui peuvent être réalisés avantageusement (mais non exclusivement) pour permettre un prélèvement simultané dans plusieurs récipients 5 ou 5A d'une même rangée.

Un instrument de prélèvement peut comprendre un support en forme de plaque 12 comportant, à la façon d'un peigne, plusieurs dents 14, l'extrémité de chacune de ces dents présentant (cf en particulier fig. 2 et 4) une partie 14A d'une certaine épaisseur susceptible d'absorber du liquide. En pratique, la surface terminale des dents 14 présente une certaine porosité sous l'effet d'un traitement mécanique ou chimique (polissage ou décapage chimique par exemple), pour obtenir une certaine réceptivité de la part de ladite surface, désignée par la référence 14A sur la figure. La réceptivité doit être de façon caractéristique telle qu'elle offre la possibilité désirée de prélèvement de liquides du type du sérum du sang ou d'autres liquides semblables, et en particulier de densité et de viscosité équivalentes. Les dents 14 sont prévues avec un écartement ou pas et des dimensions tels qu'une dent corresponde à chacun des récipients absorbants 5 d'une même rangée. Avantageusement, l'un des récipients de la rangée (en général une rangée transversale) a une dimension inférieure, ce récipient étant par exemple le récipient 5X, dernier de la rangée, représenté sur la figure 1 ; de façon ana-

logue l'instrument en forme de peigne 12 présente également une dent 14X plus petite ; ainsi, on évite des erreurs dépendant du risque, autrement possible, d'inversion, c'est-à-dire de retournement de l'instrument en forme de peigne 12 et par conséquence, d'échange d'échantillon par rapport à ce qui a pu être noté sur une zone du support 1 à côté de chaque file de réci-
5 pients, les annotations étant relatives aux échantillons introduits dans les récipients absorbants tels que les récipients 5, 5A. Il va de soi que l'on peut prévoir tout autre moyen d'enre-
10 gistrement des données concernant les échantillons, en utilisant des marques appropriées ou en identifiant les différents récipients avec un système de coordonnées ou autrement.

Comme il va de soi et comme il résulte d'ailleurs déjà de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de
15 ses modes d'application et de réalisation qui ont été plus spécialement envisagés ; elle en embrasse, au contraire, toutes les variantes.

REVENDEICATIONS

1. Agencement pour analyses biologiques, comportant des récipients multiples pour les échantillons de liquide biologique à examiner, et des instruments en forme de peigne ou analogues
5 qui permettent de prélever simultanément dans des récipients disposés côte à côte et convenablement espacés, des échantillons pour les transférer sur les supports destinés à effectuer l'analyse, lequel agencement est caractérisé en ce que les récipients d'échantillons à prélever pour les examens sont réalisés par des
10 surfaces ou coussinets comportant une couche poreuse et capable d'absorber le liquide à examiner à partir des tubes capillaires classiques utilisés pour le transfert, de répartir de façon uniforme ce liquide sur la surface appropriée circonscrite de façon convenable, et de permettre un prélèvement régulier par les
15 moyens en forme de peigne ou de forme analogue que l'on appuie sur lesdits coussinets par des surfaces correspondantes, propres à retenir le liquide.

2. Agencement selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on forme plusieurs coussinets à couche poreuse à partir d'une
20 feuille continue comportant une couche poreuse, en réalisant une subdivision de ladite couche en coussinets séparés ayant les surfaces désirées et un espacement ou pas désiré.

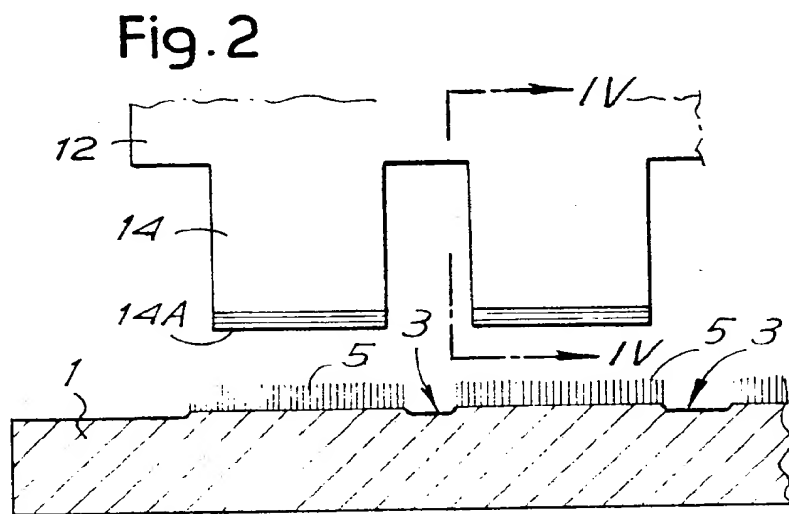
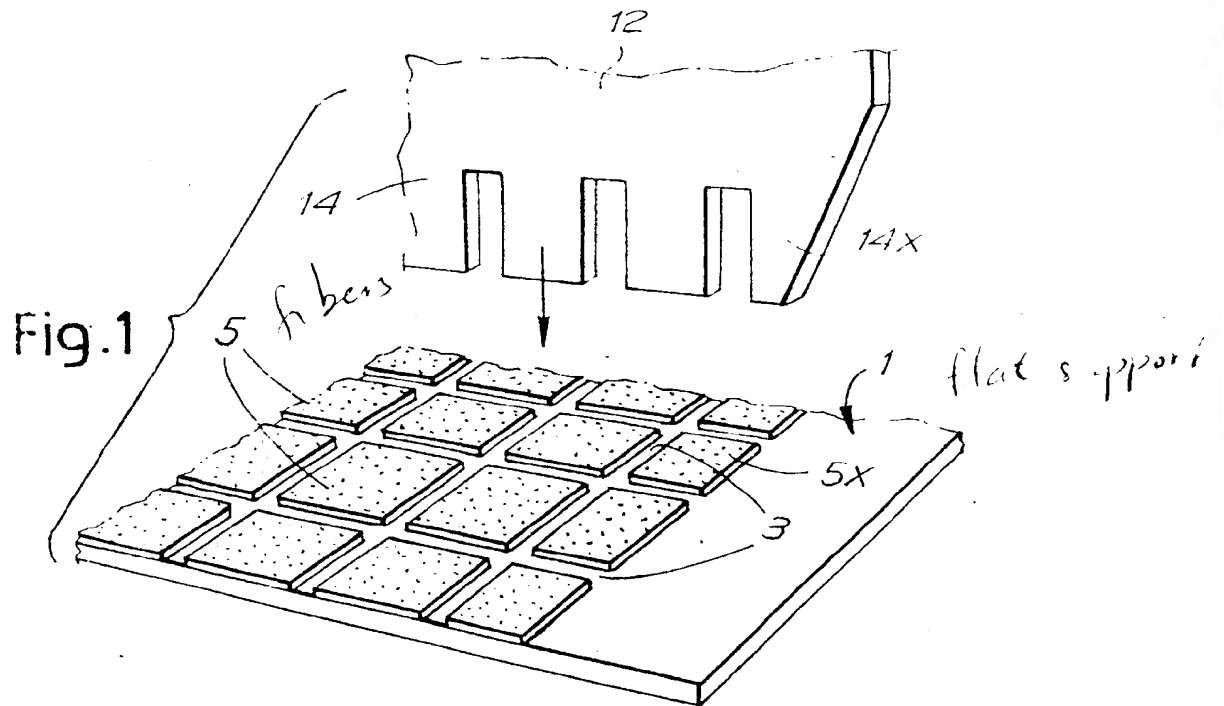
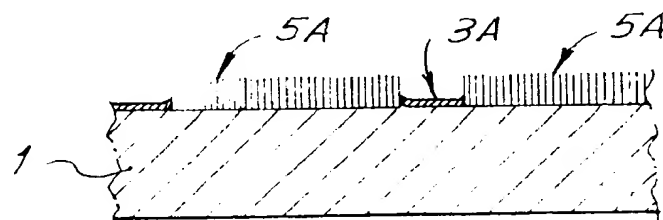
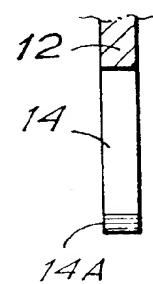
3. Agencement selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on effectue la subdivision en enlevant des bandes de
25 matière parallèles et espacées formant deux groupes de bandes perpendiculaires entre elles ou en tout cas plusieurs groupes de bandes se croisant pour délimiter des zones ayant la surface désirée qui forment lesdites couches poreuses des récipients.

4. Agencement selon la revendication 2, caractérisé en ce
30 que l'on effectue la subdivision en neutralisant la couche poreuse dans des zones qui délimitent les surfaces d'une telle couche destinées à former les récipients en forme de coussinet, la neutralisation étant capable d'empêcher la propagation du liquide dans la couche poreuse et étant obtenue par la réalisation d'une
35 empreinte au moyen d'appâts, par action de la chaleur ou autrement.

5. Agencement selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la couche poreuse destinée à la formation des coussinets est constituée par des fibres réparties et fixées sur un support, les fibres pouvant être des fibres

synthétiques, et la couche pouvant être constituée, par exemple, par flochage.

6. Agencement selon la revendication 1, caractérisé en ce que la surface de contact des moyens en forme de peigne est
- 5 poreuse pour retenir des liquides en particulier denses et visqueux, comme le sérum du sang.

**Fig. 4****Fig. 3**